

# Indeks Prognostik Pada Pasien Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Model Regresi *Cox Extended*

<sup>1</sup>Nur Arifiyani, <sup>2</sup>Santi Wulan Purnami

<sup>1,2</sup>Departemen Statistika, Fakultas Sains dan Analitika Data,  
Institut Teknologi Sepuluh Nopember (ITS)

Jl. Arief Rahman Hakim, Surabaya 60111 Indonesia

e-mail: arifiyani.nur2597@gmail.com<sup>1</sup>, santi\_wp@statistika.its.ac.id<sup>2</sup>

**Abstrak**— Saat ini masalah yang rentan dihadapi oleh wanita adalah timbulnya sel kanker dalam tubuh. Tak lain adalah kanker leher Rahim atau biasa disebut kanker serviks. Kanker serviks merupakan kanker yang disebabkan oleh infeksi virus HPV (Human Papillomavirus). Virus tersebut menyerang dalam tubuh wanita dikarenakan beberapa factor. Peningkatan kejadian kanker serviks semakin bertambah namun diagnosis dini atau inisiasi melakukan pengobatan kurang diperhatikan oleh masyarakat, sehingga berpengaruh pada prognosis buruk pasien kanker serviks. Dalam penelitian ini digunakan metode regresi *Cox Extended* untuk mengetahui prognosis pasien dimasa datang yang disebut prognostik indeks. Hasil penelitian menunjukkan model yang signifikan terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks dengan metode regresi *Cox Extended* adalah variabel jenis pengobatan lainnya atau pasien kanker serviks tidak melakukan pengobatan kemoterapi, operasi, transfusi PRC, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut. Prognosis pasien yang tidak melakukan jenis pengobatan tersebut memiliki resiko terjadinya meninggal sangat tinggi dibandingkan pasien yang melakukan kemoterapi, operasi, transfusi PRC, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut yang memiliki resiko terjadinya meninggal rendah.

**Kata Kunci**— Asumsi *Proportional Hazard*, *Hazard Ratio*, Kanker Serviks, Prognostik Indeks, Regresi *Cox Extended*

## I. PENDAHULUAN

KANKER yang paling banyak diderita oleh perempuan setelah kanker payudara, dimana perkiraan kasusnya pada tahun 2000 adalah 471.000 kasus baru dan 233.000 diantaranya meninggal dunia. Penderita kanker serviks 80% lebih berasal dari negara berkembang seperti di Asia Selatan, Asia Tenggara, Sub-Sahara Afrika, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan [1]. Menurut Yayasan Kanker Indonesia (2013) setiap 1 menit muncul kasus baru dan setiap 2 menit meninggal 1 orang perempuan akibat kanker serviks. [2].

Diagnosis dini dan inisiasi pengobatan pasien kanker dapat meningkatkan ketahanan hidup. Berbagai upaya dapat dilakukan selama diagnosis dan memulai pengobatan [3]. Namun biasanya terjadi keterlambatan dalam diagnosis atau memulai pengobatan pada stadium lanjut sehingga berpengaruh pada prognosis buruk penderita kanker serviks. Prognosis merupakan prediksi dokter dimana kondisi pasien akan berkembang dan akan ada proses pemulihan. Tujuan dari prognosis yaitu untuk mengkomunikasikan prediksi kondisi pasien dimasa datang dengan penyakit yang telah dideritanya. Biasanya ukuran-ukuran yang digunakan untuk menilai prediksi suatu penyakit dapat dilihat dari kondisi umum pasien,

stadium, jenis pengobatan atau perawatan yang digunakan oleh pasien, dan lain sebagainya.

Menilai keberhasilan pengobatan kanker serviks dapat menggunakan salah satu parameter yaitu probabilitas ketahanan hidup pasien yang dapat diukur selama satu tahun [4]. Selain itu ahli kedokteran juga menggunakan probabilitas ketahanan hidup untuk memperkirakan lama hidup pasien setelah didiagnosis terserang penyakit kanker serviks. Menurut *American Cancer Society* tahun 2014 probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks satu tahun (*one year survival rate*) adalah 87%. [5]

Salah satu metode yang sering digunakan dalam analisis survival adalah metode analisis regresi *Cox Proportional Hazard*. Analisis regresi *Cox Proportional Hazard* adalah metode yang dapat digunakan untuk memodelkan hubungan antara variabel respon yang berupa waktu *survival* dengan satu atau lebih variabel predictor [6] Namun pada model regresi *Cox Proportional Hazard* diperlukan asumsi dimana *hazard ratio* adalah konstan. Waktu seringkali menyebabkan perubahan terhadap *hazard ratio*, sehingga diperlukan pemenuhan asumsi *Proportional Hazard*. Apabila asumsi *Proportional Hazard* tidak terpenuhi maka diperlukan model yang melibatkan variabel bergantung dengan waktu. Salah satu model yang melibatkan variabel bergantung dengan waktu adalah model *Cox Extended* [7].

Penelitian Afifah (2016) menggunakan metode yang digunakan adalah model regresi *Extended Cox* dimana terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu stadium 4 [8]. Pada penelitian sebelumnya dilakukan oleh Inayati (2015) dengan judul Analisis Survival Nonparametrik Pada Pasien Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Metode Kaplan Meier dan Uji Logrank. Hasil dari penelitian tersebut adalah berdasarkan Kaplan Meier dari setiap variabel diduga terdapat perbedaan kurva survival pada stadium, jenis pengobatan, penyakit penyerta dan komplikasi dan hasil dari uji Log Rank yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kurva survival pada stadium, jenis pengobatan, dan komplikasi [9]. Pada penelitian ini menambahkan variabel usia pertama kali menikah dan usia pertama kali menstruasi. Kedua variabel tersebut diduga memengaruhi factor ketahanan kanker serviks [10]. Berdasarkan penelitian yang telah berkembang, seringkali menjelaskan factor-faktor baik resiko maupun factor intrinsic yang diduga mempengaruhi ketahanan kanker serviks. Faktor-faktor tersebut diduga setelah pasien terdiagnosis dalam tubuhnya terdapat sel kanker. Setelah pasien terdiagnosis seringkali muncul pertanyaan berapa lama perkiraan

penyembuhan pasien dimasa datang. Hal ini membutuhkan suatu nilai untuk mengukur prognosis pasien yang biasa disebut prognostik indeks. Berdasarkan pemaparan diatas, akan dilakukan analisis prognosis pasien kanker serviks dari model *Cox Extended*.

II. LANDASAN TEORI

A. Statistika Dekriptif

Statistika Deskriptif adalah metode-metode yang berkaitan dengan pengumpulan dan penyajian suatu gugus data sehingga memberikan informasi yang berguna [11].

Terdapat beberapa ukuran pemusatan dan penyebaran data yang digunakan, antara lain sebagai berikut :

**Tabel 1. Statistical Deskriptif**

| Ukuran   | Rumus  |
|----------|--|
| Mean     | $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$           |
| Varians  | $s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}$ |
| Maksimum | $\max(x_i)$  |
| Minimum  | $\min(x_i)$  |

B. Analisis Survival

Analisis *survival* adalah suatu metode statistik dimana variabel yang menjadi respon adalah waktu hingga suatu kejadian (*event*) terjadi atau disebut waktu *survival*. Waktu yang digunakan dalam analisis *survival* bisa dalam satuan hari, minggu, bulan, atau bahkan tahun yang diperoleh dari awal pengamatan hingga *event* terjadi [7]. Dalam menentukan waktu *survival* (t), terdapat tiga elemen yang perlu diperhatikan yaitu:

1. *Time origin* atau *starting point* (titik awal) adalah waktu dimulainya suatu penelitian.
2. *Ending event of interest* (kejadian akhir) adalah kejadian yang menjadi inti dari penelitian.
3. *Measurement scale for the passage of time* (skala ukuran untuk berlalunya waktu).

Dalam analisis *survival* terdapat dua macam fungsi yang sering digunakan yaitu fungsi *survival* dan fungsi *hazard*. Fungsi *survival* dinyatakan  $S(t)$ , didefinisikan sebagai probabilitas suatu objek dapat bertahan atau tidak mengalami *event* sampai pada waktu ke-t, dinyatakan oleh persamaan berikut,

$$S(t) = P(T > t) = \int_t^\infty f(u) du \tag{1}$$

Dengan  $T$  adalah waktu yang dibutuhkan objek sampai mengalami *event*.

Fungsi *hazard* dinotasikan dengan  $h(t)$ , didefinisikan sebagai laju terjadinya *event* suatu objek. Fungsi *hazard* dapat dinyatakan dalam persamaan berikut,

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T > t)}{\Delta t} \tag{2}$$

Hubungan antara fungsi *survival* dengan fungsi *hazard* adalah sebagai berikut,

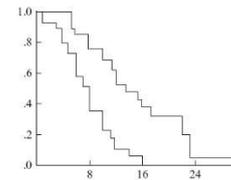
$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \tag{3}$$

Apabila ingin menaksir fungsi *survival* maka menggunakan analisis Kaplan Meier [7]. Apabila probabilitas Kaplan Meier adalah  $\hat{S}(t_f)$  maka persamaan umumnya ditunjukkan pada persamaan berikut,

$$\hat{S}(t_f) = \prod_{i=1}^f \hat{Pr}[T > t_{(i)} | T \geq t_{(i)}] \tag{4}$$

$$\hat{S}(t_f) = \hat{S}(t_{(f-1)}) \times \hat{Pr}[T > t_{(f)} | T \geq t_{(f)}]$$

Berikut merupakan ilustrasi dari kurva *survival* Kaplan Meier,



Gambar 1. Kurva Survival Kaplan Meier  
Sumber: [7]

Uji Logrank merupakan uji yang digunakan untuk membandingkan kurva *survival* dalam kelompok yang berbeda [5]. Hipotesis yang digunakan untuk uji Logrank adalah sebagai berikut:

$H_0$ : Tidak ada perbedaan kurva *survival*

$H_1$ : Minimal terdapat satu perbedaan kurva *survival*

Dengan statistik uji sebagai berikut:

$$\chi^2 \approx \sum_{i=1}^g \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \tag{5}$$

C. Regresi Cox

Secara umum, oleh Le (1997), model *proportional hazard* diberikan dalam persamaan berikut [12].

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\beta^T \mathbf{x})$$

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t) \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p) \tag{6}$$

Estimasi parameter pada regresi *cox* menggunakan parsial *likelihood*. Apabila terdapat  $n$  sampel, dengan urutan waktu *failure*  $t_{(1)} < t_{(2)} < \dots < t_{(n)}$  dan  $R(t_i)$  merupakan himpunan waktu yang berisiko pada waktu  $t_{(i)}$  yang terdiri dari semua individu dengan waktu *survival*-nya paling sedikit. Fungsi parsial *likelihood* untuk model Cox PHM dinyatakan pada persamaan (7).

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^n \frac{\exp(\beta^T \mathbf{x}_i)}{\sum_{l \in R(t_i)} \exp(\beta^T \mathbf{x}_l)} \tag{7}$$

Dengan  $\mathbf{X}_i$  adalah vector variabel predictor dari objek yang mengalami *event* pada saat ke-t dengan urutan waktu  $t(l)$ . Fungsi *ln-likelihood* dari persamaan (7) adalah sebagai berikut:

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^n (\beta^T \mathbf{x}_i) - \sum_{i=1}^n \ln \left[ \sum_{l \in R(t_i)} \exp(\beta^T \mathbf{x}_l) \right] \tag{8}$$

Karena estimasi parameter yang tidak diperoleh tidak *close form* atau implisit, maka juga digunakan metode iterasi numerik Newton-Raphson.

$$\beta^{(l+1)} = \beta^{(l)} - H^{-1}(\beta^{(l)}) g(\beta^{(l)}) \tag{9}$$

Suatu iterasi akan berhenti jika,  $\|\beta^{(t+1)} - \beta^{(t)}\| \leq \epsilon$ , dengan  $\epsilon$  merupakan suatu bilangan yang sangat kecil.

Hal yang menarik pada regresi Cox adalah data tidak harus memenuhi distribusi apapun [13]. Sedangkan asumsi pemodelan yang harus dipenuhi dengan regresi Cox adalah bahwa fungsi *hazard* harus *proportional* setiap waktu karena regresi Cox tidak mengakomodasi variabel yang berubah-ubah sepanjang waktu [14]. Kleinbaum & Klein (2012) menyatakan ada tiga pendekatan umum untuk mengevaluasi asumsi *proportional hazard* [7] yaitu.

- a. Melihat pola plot  $\ln[-\ln(S(t))]$  terhadap waktu *survival* ( $t$ ) untuk setiap variabel prediktor dengan skala kategorik
- b. Pengujian asumsi *proportional hazard* dengan metode *goodness of fit*.
- c. Pemeriksaan asumsi *proportional hazard* juga dapat dilakukan dengan uji variabel *time dependent*.

D. Regresi Cox Extended

Jika terdapat variabel prediktor yang bergantung pada waktu sehingga asumsi *proportional hazard* tidak dipenuhi maka dapat menggunakan metode regresi *Cox Extended*. Definisi variabel yang nilainya bisa berubah setiap saat merupakan variabel yang bergantung terhadap waktu [7]. Menurut Collet (2003) persamaan yang digunakan untuk menaksir parameter pada extended Cox model menggunakan *maximum partial likelihood estimation* adalah sebagai berikut [14].

$$\ln L(\beta) = \sum_{i=1}^n d_i \left\{ \beta' x_i(t_i) - \ln \sum_{i \in R(t_i)} \exp(\beta' x_i(t_i)) \right\} \quad (10)$$

Selanjutnya memaksimumkan persamaan diatas dengan menggunakan metode *Newton-Raphson* untuk mendapatkan taksiran parameter model *Cox Extended*. Sehingga dapat mengestimasi model *Cox Extended* pada nilai *hazard function* yaitu sebagai berikut.

$$\hat{h}_0(t) = -\ln \hat{S}_0(t) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{\sum_{i \in R(t_i)} \exp(\hat{\beta}' x_i(t_i))} \quad (11)$$

Dimana  $t=1,2,\dots,n$  merupakan individu yang diamati dan  $x_i(t)$  adalah vektor yang berisi variabel prediktor pada individu ke- $t$  pada waktu.

Pada analisis data *survival* ada dua pengujian parameter yang dilakukan, yaitu secara serentak dan parsial. Distribusi statistik ujinya adalah *Chi Square*. Berikut ini pengujian parameter yang dilakukan setelah mendapatkan model [12].

a. Pengujian serentak

Pengujian signifikansi parameter secara serentak menggunakan uji *likelihood ratio* sebagai berikut,

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_p = 0$$

$$H_1 : \text{minimal ada satu } \beta_j \neq 0, j = 1, 2, \dots, p$$

Statistik uji

$$\text{Uji rasio likelihood: } G^2 = -2 \ln \Lambda \quad (12)$$

dengan:  $\Lambda = \frac{L(\hat{\omega})}{L(\hat{\Omega})}$

Tolak  $H_0$  jika  $G_{hit}^2 > \chi_{p,\alpha}^2$

$L(\hat{\omega})$  merupakan nilai *likelihood* untuk model tanpa menyertakan variabel prediktor dan  $L(\hat{\Omega})$  merupakan nilai *likelihood* untuk model lengkap dengan menyertakan semua variabel prediktor.

b. Pengujian parsial

Secara parsial hipotesis uji signifikansi adalah sebagai berikut,

$$H_0 : \beta_j = 0$$

$$H_1 : \beta_j \neq 0$$

Statistik uji

$$\text{Uji Wald: } W^2 = \frac{(\hat{\beta}_j)^2}{(SE(\hat{\beta}_j))^2} \quad (13)$$

dengan,  $SE(\hat{\beta}_j) = \sqrt{\widehat{\text{var}}(\hat{\beta}_j)}$ ,  $\widehat{\text{var}}(\hat{\beta}_j) = -H^{-1}(\hat{\beta}_j)$  (14)

Tolak  $H_0$  jika  $W_{hit}^2 > \chi_{1,\alpha}^2$

$\widehat{\text{var}}(\hat{\beta}_j)$  didapatkan dari elemen diagonal ke  $j+1$  dari  $\widehat{\text{var}}(\hat{\beta}_j)$

E. Prognostik Indeks

Prognostik dalam bidang kedokteran diartikan sebagai perkiraan hasil penyembuhan pasien berdasarkan pada *treatment* atau perawatan medis yang telah dilakukan atau dapat juga berdasarkan factor intrinsik dari penyakit yang dialami [15] Berikut ini merupakan cara yang dilakukan oleh Soussi et.al (2018) untuk memperoleh prognostik indeks [16].

$$PI_{Additive} = \sum_j^p (HR_j \times 10) \quad (15)$$

Keterangan:

$HR_j = \text{Hazard ratio}$  setiap variabel ke- $j$   $j=1,2,\dots,p$

Menurut Soussi et. al (2018) *prognostik indeks* (PI) dibagi menjadi lima kelompok resiko [16]. Pada penelitiannya prognostik indeks (PI) berkisar 0-360. Berikut ini interval pengelompokan resiko berdasarkan prognostik indeks (PI),

Tabel 1. Prognostik Indeks (PI)

| Risk Group | Poin interval prognostik indeks (PI) | Keterangan             |
|------------|--------------------------------------|------------------------|
| I          | 0-30                                 | Low risk               |
| II         | 30-60                                | Intermediate low risk  |
| III        | 60-90                                | Intermediate risk      |
| IV         | 90-120                               | Intermediate high risk |
| V          | 120-360                              | High risk              |

F. Kanker Serviks

Kanker serviks adalah keganasan dari leher Rahim (serviks) yang disebabkan oleh virus HPV (*Human Papiloma Virus*). Leher Rahim (serviks) adalah bagian dari system reproduksi wanita letaknya berada dipanggul yang merupakan bagian tersempit dari rahim yang terletak di bagian paling bawah.

III. METODOLOGI PENELITIAN

A. Sumber Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data rekam medik pasien kanker serviks yang pernah menjalani

perawatan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Variabel respon merupakan data waktu *survival* ( $T$ ) pasien penyakit kanker serviks. Waktu *survival* ( $T$ ) adalah waktu selama pasien penyakit kanker serviks menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama periode penelitian dengan *start point* Mei 2013 dan *end point* Desember 2016.

**B. Variabel Penelitian**

Variabel yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

**Tabel 2.** Variabel Penelitian

| Variabel        | Keterangan  | Skala Data |
|-----------------|---|------------|
| T               | <i>Survival Time</i>  | Rasio      |
| d               | 0 = Tidak terjadi event<br>1 = Terjadi event  | Nominal    |
| X <sub>1</sub>  | Usia  | Rasio      |
| X <sub>2</sub>  | Status Komplikasi<br>0 = Tidak Ada<br>1 = Ada   | Nominal    |
| X <sub>3</sub>  | Status Anemia<br>0 = Tidak<br>1 = Ya  | Nominal    |
| X <sub>4</sub>  | Jenis Pengobatan:<br>0 = Kemoterapi<br>6 = Tranfusi PRC<br>5 = Operasi<br>4 = Kemoterapi & Tranfusi PRC<br>3 = Kemoterapi & Operasi<br>2 = Tranfusi PRC & Operasi<br>1 = Jenis Pengobatan Lainnya | Nominal    |
| X <sub>5</sub>  | Stadium:<br>0 = Stadium I<br>3 = Stadium II<br>2 = Stadium III<br>1 = Stadium IV  | Ordinal    |
| X <sub>6</sub>  | Usia Menikah Pertama  | Rasio      |
| X <sub>7</sub>  | Usia Menstruasi Pertama   | Rasio      |
| X <sub>8</sub>  | Kontrasepsi Hormonal<br>0 = Tidak<br>1 = Ya   | Nominal    |
| X <sub>9</sub>  | Pendidikan<br>0 = SD<br>3 = SMP<br>2 = SMA<br>4 = Lainnya (Diploma atau Sarjana)  | Ordinal    |
| X <sub>10</sub> | Siklus Menstruasi   | Rasio      |
| X <sub>11</sub> | Lama Menstruasi   | Rasio      |
| X <sub>12</sub> | Paritas   | Rasio      |

**C. Langkah Analisis**

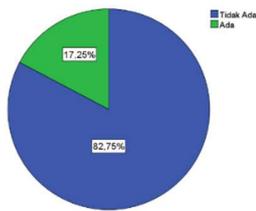
Langkah analisis yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

- Mengidentifikasi data waktu *survival* serta variabel bebas dan terikat pasien kanker serviks periode 2014-2016 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang akan digunakan dalam penelitian ini.
- Mendesripsikan karakteristik data pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya berdasarkan waktu *survival* dan faktor yang diduga memengaruhi ketahanan hidupnya.

- Menganalisis statistika deskriptif menggunakan ukuran pemusatan data dan ukuran penyebaran data baik secara visual maupun teori.
- Menganalisis statistika deskriptif menggunakan tabulasi silang untuk mengetahui hubungan antara variabel yang mempunyai skala ordinal dan nominal.
- Menggambarkan kurva *survival* pasien kanker serviks dengan menggunakan analisis Kaplan Meier.
- Menguji perbedaan kurva *survival* pasien kanker serviks berdasarkan hasil pada langkah ketiga dengan menggunakan uji Log-rank.
- Melakukan pengujian asumsi *proportional hazard* data pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
  - Membuat plot  $\ln[-\ln(S(t))]$  terhadap waktu *survival* ( $T$ ) untuk setiap variabel independen yang berskala nominal.
  - Melakukan uji *Goodness of Fit* untuk mendapatkan keputusan yang lebih objektif.
- Melakukan pemodelan *cox extended* data pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan cara sebagai berikut.
  - Mengidentifikasi variabel prediktor yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dan memasukkan variabel tersebut ke dalam model *cox extended*.
  - Memodelkan variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* dengan menginteraksikan terhadap waktu ( $T$ ).
  - Melakukan uji signifikansi parameter factor-faktor yang memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yaitu dengan melakukan uji serentak dan uji parsial.
  - Menentukan variabel yang berpengaruh signifikan terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks berdasarkan uji signifikansi parameter.
  - Melakukan interpretasi model *Cox Extended* dengan fungsi waktu.
  - Menghitung *hazard ratio* dari setiap variabel prediktor yang telah signifikan/berpengaruh terhadap ketahanan hidup pasien kanker serviks.
- Melakukan analisis *prognosis* dari model *Cox Extended*.
  - Menghitung *prognostik indeks* menggunakan pola *additive*. Dimana pola tersebut didapatkan dari nilai *hazard ratio* dari masing-masing variabel predictor yang signifikan.
  - Mengelompokkan poin interval *hazard ratio* berdasarkan kelompok resiko.
  - Melakukan interpretasi *prognostic indeks* berdasarkan kelompok resiko.
- Menarik kesimpulan dan saran.

**IV. HASIL DAN ANALISIS**

Pada bab IV ini akan dikaji terlebih dahulu mengenai *pre-processing* data dan karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2013 sampai 2016. *Pre-processing* data yang dilakukan yaitu imputasi *missing value*.

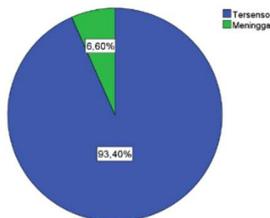


Gambar 2. Perbandingan Data Lengkap dan Missing Value

Berdasarkan Gambar 2 memberikan informasi bahwa 17% atau 84 data dari 487 data merupakan data yang tidak lengkap atau mengandung *missing value*. Data *missing* berasal dari beberapa variabel yaitu status anemia, usia pertama kali menikah, usia pertama kali menstruasi, siklus menstruasi, lama menstruasi, kontrasepsi hormonal, dan paritas. Pada kasus data *missing* variabel usia pertama kali menikah, usia pertama kali menstruasi, siklus menstruasi, lama menstruasi, dan paritas tidak dilakukan imputasi, hal ini dikarenakan faktor tersebut mempunyai nilai minimum dan maximum yang terpaut jauh sehingga apabila diatasi menggunakan *mean* akan menghasilkan bias yang nantinya berpengaruh terhadap model. Untuk menangani *missing value* pada variabel status anemia dan kontrasepsi hormonal, maka dilakukan imputasi menggunakan modus pada data yang memiliki skala kategorik.

A. Karakteristik Data

Karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2013 sampai 2016 akan dijelaskan melalui diagram lingkaran berikut,



Gambar 3. Karakteristik Pasien Kanker Serviks

Dari 409 pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo terdapat 27 pasien atau 6.6% pasien yang meninggal. Sedangkan 382 pasien atau 93.4% pasien tersensor. Tersensor adalah keadaan pasien masih hidup hingga penelitian berakhir pada tahun 2016, bisa juga pasien tidak melanjutkan pengobatan di RSUD Dr. Soetomo.

Tabel 3. Karakteristik dari Survival Time

| Variabel | Mean   | Median | Std. Deviation | Min | Max |
|----------|--------|--------|----------------|-----|-----|
| T        | 125.73 | 100    | 95.9           | 3   | 712 |

Tabel 3 memberikan informasi mengenai *survival time* 409 pasien kanker serviks yang berobat di RSUD dr. Soetomo Surabaya. Rata-rata pasien kanker serviks berobat selama 125 hari dengan kondisi akhir ada yang meninggal dunia dan ada yang tidak. Pasien kanker serviks yang paling lama berobat (maksimum) adalah 712 hari dan pasien kanker serviks yang paling cepat meninggalkan rumah sakit yaitu 3 hari. Selisih dari nilai minimum dan maximum cukup besar, hal ini juga terlihat dari standart deviasi *survival time* yang cukup besar yaitu 95.9.

Karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dijelaskan juga berdasarkan faktor-faktor yang diduga memengaruhi ketahanan

hidup pasien. Faktor-faktor tersebut mempunyai skala pengukuran yang berbeda yaitu rasio, nominal, dan ordinal. Faktor yang mempunyai skala rasio adalah usia, usia pertamakali menikah, usia pertamakali menstruasi, siklus menstruasi, lama menstruasi, dan paritas. Selanjutnya untuk faktor yang memiliki skala nominal yaitu status komplikasi, status anemia, jenis pengobatan, dan kontrasepsi hormonal. Sementara untuk faktor yang memiliki skala ordinal adalah stadium dan pendidikan.

Berikut ini menunjukkan karakteristik antara pasien kanker serviks yang tersensor dan tidak tersensor berdasarkan faktor tersebut,

Tabel 4. Karakteristik Pasien Kanker Serviks Berdasarkan X<sub>1</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>10</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>12</sub>

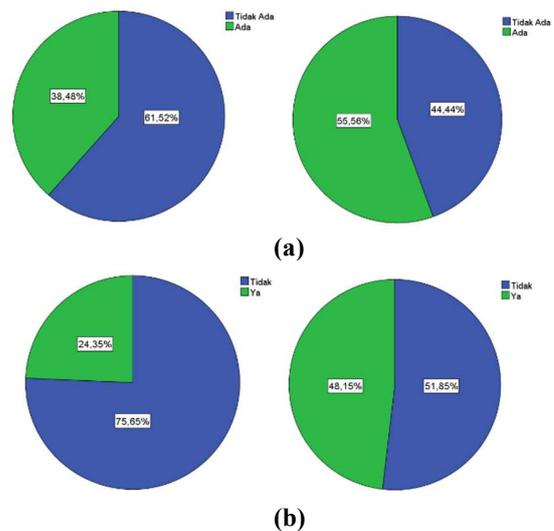
|         | X <sub>1</sub> |       | X <sub>6</sub> |       | X <sub>7</sub> |       |
|---------|----------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|
|         | 0              | 1     | 0              | 1     | 0              | 1     |
| Mean    | 49.97          | 49.96 | 18.99          | 20.11 | 13.27          | 13.11 |
| Median  | 49             | 51    | 19             | 19    | 13             | 13    |
| Std.Dev | 8.48           | 8.14  | 3.61           | 3.77  | 1.49           | 1.31  |
| Min     | 28             | 33    | 0              | 15    | 9              | 11    |
| Max     | 80             | 69    | 34             | 30    | 18             | 17    |

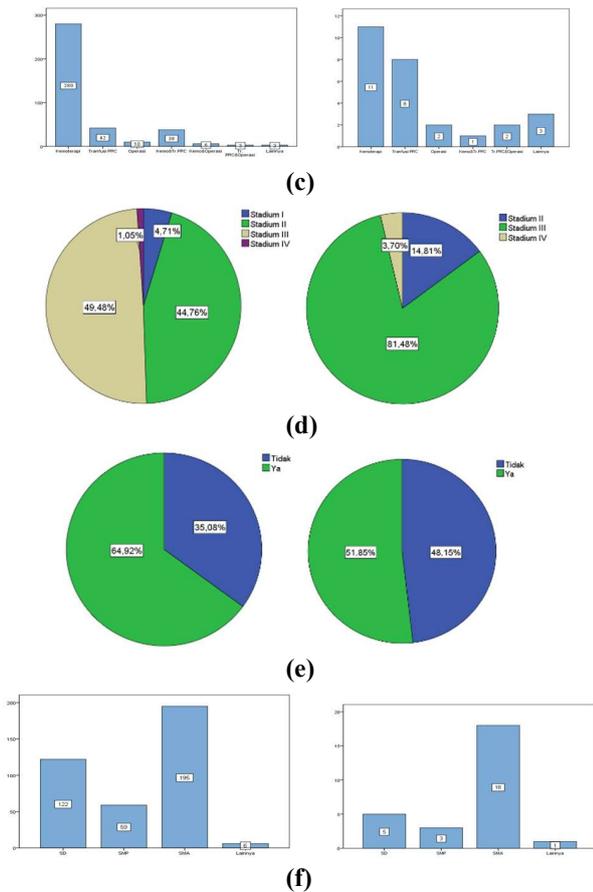
  

|         | X <sub>10</sub> |       | X <sub>11</sub> |      | X <sub>12</sub> |      |
|---------|-----------------|-------|-----------------|------|-----------------|------|
|         | 0               | 1     | 0               | 1    | 0               | 1    |
| Mean    | 28.43           | 28.66 | 6.49            | 6.22 | 2.72            | 2.81 |
| Median  | 28              | 28    | 7               | 7    | 3               | 3    |
| Std.Dev | 1.24            | 0.96  | 1.15            | 1.33 | 1.44            | 1.49 |
| Min     | 18              | 28    | 3               | 3    | 0               | 0    |
| Max     | 35              | 30    | 12              | 7    | 8               | 6    |

Kategorik 0 merupakan kategori pasien yang tersensor dan kategori 1 merupakan kategori pasien yang tidak tersensor. Informasi yang diperoleh dari Tabel 4 bahwa rata-rata, median, dan standar deviasi dari faktor usia (X<sub>1</sub>), usia menikah pertama (X<sub>6</sub>), usia menstruasi pertama (X<sub>7</sub>), siklus menstruasi (X<sub>10</sub>), lama menstruasi (X<sub>11</sub>), dan paritas (X<sub>12</sub>) antara pasien kanker serviks yang tersensor dan tidak tersensor secara umum hampir sama. Namun berbeda dari segi nilai maksimum dan minimumnya.

Berikut ini menunjukkan karakteristik pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo. Gambar sebelah kiri merupakan kategori pasien tersensor sedangkan gambar sebelah kiri merupakan kategori pasien tidak tersensor.

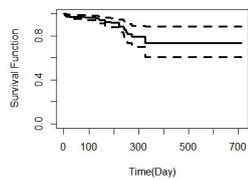




**Gambar 4.** Karakteristik Pasien Kanker Serviks Tersensor dan Tidak Tersensor Berdasarkan Status Komplikasi (a), Status Anemia (b), Jenis Pengobatan (c), Stadium (d), Kontrasepsi Hormonal (e), Pendidikan (f)

**B. Kaplan Meie**

Kurva survival Kaplan-Meier digunakan untuk mengetahui karakteristik kurva survival pasien kanker serviks berdasarkan faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks. Barikut ini kurva Kaplan-Meier untuk mengetahui gambaran karakteristik secara umum yang disajikan dalam Gambar 4.

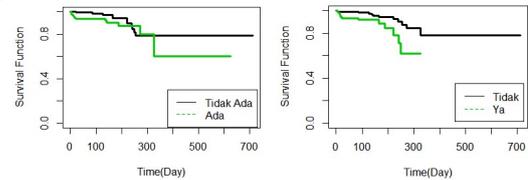


**Gambar 5.** Kurva Survival Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks

Berdasarkan dari Gambar 5, dapat dilihat bahwa kurva turun secara lambat pada hari ke-0 sampai dengan hari ke 120. Menurunnya kurva secara lambat inilah dikarenakan banyak data tersensor artinya banyak pasien yang tidak mengalami event atau meninggal dalam kurun waktu tiga tahun. Probabilitas ketahanan hidup tiga tahun pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo masih tinggi yaitu diatas 80%. Pada Gambar 4 karakteristik survival yang digambarkan adalah karakteristik survival secara umum pasien kanker serviks selama tiga tahun. Selanjutnya akan dijelaskan karakteristik kurva survival Kaplan Meier dan uji Log-rank berdasarkan

faktor-faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.

Berikut ini akan disajikan beberapa kurva Kaplan Meier dan uji Log-Rank,



**Gambar 6.** Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Status Komplikasi dan Status Anemia

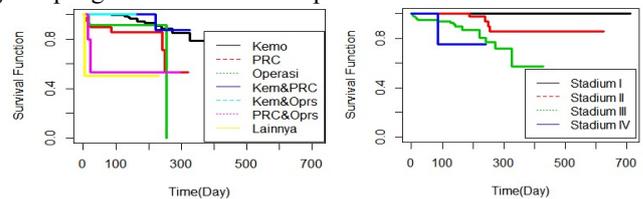
Pada Gambar 6 sebelah kiri memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien tidak mengalami komplikasi dan garis hijau merupakan kategori pasien mengalami komplikasi. Sedangkan Gambar 6 sebelah kanan memberikan informasi bahwa garis hitam merupakan kategori pasien tidak mengalami anemia dan garis hijau merupakan kategori pasien mengalami anemia. Berdasarkan kurva Kaplan Meier status komplikasi antara kedua garis dari kategori pasien tidak mengalami komplikasi dan pasien yang mengalami komplikasi saling berpotongan. Sedangkan kurva Kaplan Meier status anemia antara kedua garis dari kategori pasien tidak mengalami anemia dan pasien yang mengalami anemia saling berhimpit. Sehingga dari kedua gambar tersebut diduga tidak ada perbedaan kurva *survival* antara kategori status komplikasi dan status anemia. Pengujian Log-Rank untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva *survival* berdasarkan status komplikasi dan status anemia.

**Tabel 4.** Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Status Komplikasi dan Status Anemia

| Variabel          | Log Rank | df | P-Value |
|-------------------|----------|----|---------|
| Status Komplikasi | 4.2      | 1  | 0.04    |
| Status Anemia     | 9.9      | 1  | 0.002   |

Berdasarkan hasil uji Log Rank yang disajikan pada Tabel 4 diperoleh masing-masing nilai statistik uji sebesar 4.2 dan 9.9 dengan derajat bebas 1 didapatkan *p-value* masing-masing sebesar 0.04 dan 0.002. Jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0.05 maka *p-value* kurang dari  $\alpha$ , Sehingga uji ini menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Artinya terdapat perbedaan waktu *survival* antara kategori status komplikasi dan status anemia.

Berikut ini disajikan kurva *survival* Kaplan-Meier faktor jenis pengobatan dan stadium pada Gambar 6.



**Gambar 7.** Kurva *Survival* Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Jenis Pengobatan dan Stadium

Pada Gambar 7 sebelah kiri memberikan informasi mengenai jenis pengobatan, dimana garis hitam merupakan kategori kemoterapi, garis merah merupakan kategori transfusi PRC, garis hijau merupakan kategori operasi, garis biru merupakan kategori kemoterapi & transfusi PRC, dan garis sisanya merupakan kategori kemoterapi & operasi. tranfusi PRC & operasi. dan lainnya. Garis-garis pada Gambar 6 sebelah kiri tersebut saling berhimpit. Pada Gambar 6 sebelah kanan

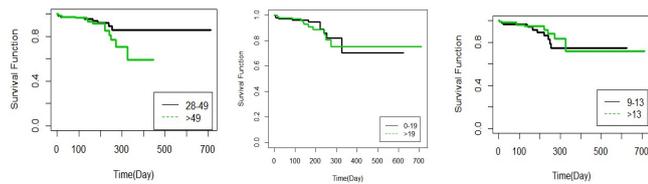
memberikan informasi mengenai stadium, dimana garis merah merupakan stadium II, garis hijau merupakan stadium III, dan garis biru merupakan stadium IV. Berdasarkan Gambar 6 sebelah kanan keempat garis tersebut tidak saling berhimpit, maka dapat diduga ada perbedaan kurva survival berdasarkan kategori tingkatan stadium. Pengujian Log-Rank untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva survival berdasarkan jenis pengobatan.

Tabel 5. Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Jenis Pengobatan dan Stadium

| Variabel         | Log Rank | df | P-Value |
|------------------|----------|----|---------|
| Jenis Pengobatan | 71.4     | 6  | 2e-13   |
| Stadium          | 15.19    | 3  | 0.002   |

Berdasarkan hasil uji Log-Rank yang disajikan pada Tabel 5, diperoleh nilai statistik uji masing-masing sebesar 71.4 dan 15.19 dengan derajat bebas masing-masing 6 dan 3 serta didapatkan *p-value* uji masing-masing sebesar 2e-13. Jika dibandingkan dengan nilai  $\alpha$  yakni sebesar 0.05, maka *p-value* kurang dari  $\alpha$ . Sehingga uji ini menghasilkan keputusan tolak  $H_0$ . Hal ini memberi kesimpulan bahwa minimal ada satu perbedaan waktu survival antara kategori jenis pengobatan dan kategori stadium.

Berikut ini disajikan kurva survival Kaplan-Meier faktor usia, usia menikah pertama, dan usia menstruasi pertama pada Gambar 8.



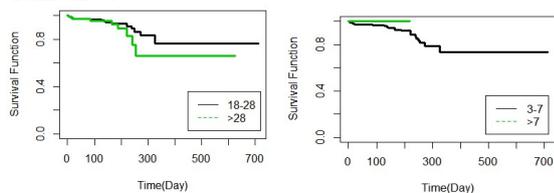
Gambar 8. Kurva Survival Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Usia, Usia Menikah Pertama, dan Usia Menstruasi Pertama

Secara visual ketiga plot saling berhimpit antara garis hitam dan garis hijau, sehingga dari ketiga gambar tersebut diduga tidak ada perbedaan kurva survival antara kategori usia, usia menikah pertama, dan usia menstruasi pertama. Pengujian Log-Rank untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva survival berdasarkan usia, usia menikah pertama, dan usia menstruasi pertama.

Tabel 6. Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Usia, Usia menikah pertama, dan Usia menstruasi pertama.

| Variabel                | Log Rank | df | P-Value |
|-------------------------|----------|----|---------|
| Usia                    | 1.4      | 1  | 0.2     |
| Usia Menikah Pertama    | 0.1      | 1  | 0.8     |
| Usia Menstruasi Pertama | 0.2      | 1  | 0.4     |

Apabila *p-value* lebih besar dari  $\alpha = 0.05$  maka gagal tolak  $H_0$ . Artinya tidak ada perbedaan kurva survival antara kedua kategori dari ketiga plot. Berikut ini disajikan kurva survival Kaplan-Meier faktor siklus menstruasi dan lama menstruasi pada Gambar 9.



Gambar 9. Kurva Survival Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Siklus Menstruasi dan Lama Menstruasi

Secara visual kedua plot saling berhimpit antara garis hitam dan garis hijau, sehingga dari kedua gambar tersebut diduga tidak ada perbedaan kurva survival antara kategori

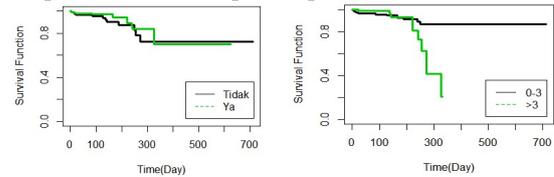
siklus menstruasi dan lama menstruasi. Pengujian Log-Rank untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva survival berdasarkan siklus menstruasi dan lama menstruasi.

Tabel 7. Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Siklus Menstruasi dan Lama Menstruasi

| Variabel          | Log Rank | df | P-Value |
|-------------------|----------|----|---------|
| Siklus Menstruasi | 1.2      | 1  | 0.3     |
| Lama Menstruasi   | 0.3      | 1  | 0.6     |

Apabila *p-value* lebih besar dari  $\alpha = 0.05$  maka gagal tolak  $H_0$ . Artinya tidak ada perbedaan kurva survival antara kedua kategori dari kedua plot.

Berikut ini disajikan kurva survival Kaplan-Meier faktor kontrasepsi hormonal dan paritas pada Gambar 10.



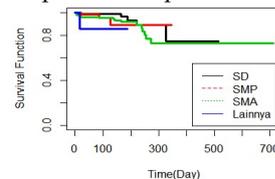
Gambar 10. Kurva Survival Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Kontrasepsi Hormonal dan Paritas

Secara visual plot sebelah kiri saling berhimpit antara garis hitam dan garis hijau dan plot sebelah kanan saling berpotongan antara garis hitam dan garis hijau, sehingga dari kedua gambar tersebut diduga tidak ada perbedaan kurva survival antara kategori kontrasepsi hormonal dan paritas. Pengujian Log-Rank untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva survival berdasarkan kontrasepsi hormonal dan paritas.

Tabel 8. Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Kontrasepsi Hormonal dan Paritas

| Variabel             | Log Rank | df | P-Value |
|----------------------|----------|----|---------|
| Kontrasepsi Hormonal | 1.2      | 1  | 0.3     |
| Paritas              | 1.8      | 1  | 0.2     |

Apabila *p-value* lebih besar dari  $\alpha = 0.05$  maka gagal tolak  $H_0$ . Artinya tidak ada perbedaan kurva survival antara kedua kategori dari kedua plot. Berikut ini disajikan kurva survival Kaplan-Meier faktor pendidikan pada Gambar 11.



Gambar 11. Kurva Survival Kaplan Meier Pasien Kanker Serviks Berdasarkan Faktor Pendidikan

Secara visual antara garis hitam dan garis hijau saling berhimpit dan berpotongan, sehingga dari kedua gambar tersebut diduga tidak ada perbedaan kurva survival antara kategori pendidikan. Pengujian Log-Rank untuk mengetahui perbedaan yang berarti antara kurva survival berdasarkan pendidikan.

Tabel 9. Hasil Uji Log Rank Berdasarkan Pendidikan

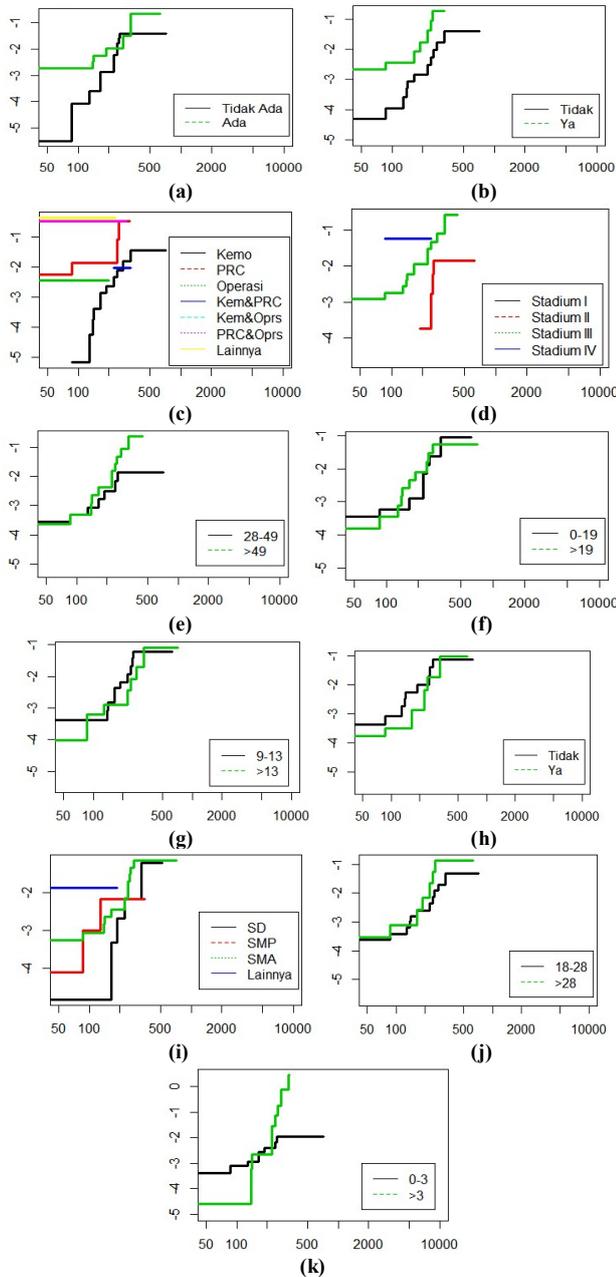
| Log Rank | df | P-Value |
|----------|----|---------|
| 4.4      | 3  | 0.2     |

Apabila *p-value* lebih besar dari  $\alpha = 0.05$  maka gagal tolak  $H_0$ . Artinya tidak ada perbedaan kurva survival antara keempat kategori pendidikan.

C. Asumsi Proportional Hazard

Metode yang digunakan dalam pengujian asumsi *proportional hazard* adalah metode grafis dilakukan dengan membuat plot  $\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu kemudian dilanjutkan

dengan uji *goodness of fit* agar memperoleh keputusan yang lebih objektif. Berikut ini akan disajikan plot  $\ln[-\ln S(t)]$  terhadap waktu,



**Gambar 12.** Plot  $\ln[-\ln S(t)]$  Faktor Status Komplikasi (a), Status Anemia (b), Jenis Pengobatan (c), Stadium (d), Usia (e), Usia Menikah Pertama (f), Usia Menstruasi Pertama (g), Kontrasepsi Hormonal (h), Pendidikan (i), Siklus Menstruasi (j), Paritas (k)

Dari ilustrasi plot  $\ln[-\ln S(t)]$  pada Gambar 12 dapat diketahui bahwa secara umum plot terlihat sejajar, sehingga mengindikasikan bahwa laju terjadinya kematian pada pasien kanker serviks memenuhi asumsi *proportional hazard*. Untuk memperoleh keputusan yang lebih objektif, maka pemeriksaan asumsi *proportional hazard* dilanjutkan dengan uji *goodness of fit*. Berikut ini akan disajikan pengujian *Goodness of Fit* pada Tabel 10.

Tabel 6 merupakan hasil uji *goodness of fit* untuk semua faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks. dari tabel tersebut dapat dilihat bahwa dengan

$\alpha=0.05$ , faktor paritas ( $x_{12}$ ) memberikan keputusan tolak  $H_0$  yang berarti faktor-faktor tersebut tidak memenuhi asumsi *proportional hazard*. Sedangkan faktor yang lain memenuhi asumsi *proportional hazard*.

**Tabel 10.** Hasil Uji *Goodness Of Fit*

| Variabel                                     | $\rho$  | P-Value       | Keputusan                     |
|--|---------|---------------|-------------------------------|
| Usia ( $X_1$ )                               | 0.0059  | 0.9784        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Status Komplikasi ( $X_2$ )                  | -0.1238 | 0.5468        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Status Anemia ( $X_3$ )                      | 0.1081  | 0.5792        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Pengobatan Lainnya ( $X_{4(1)}$ )            | -0.1977 | 0.3813        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Tranfusi PRC & Operasi ( $X_{4(2)}$ )        | 0.0480  | 0.7972        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Kemoterapi & Operasi ( $X_{4(3)}$ )          | 0.6309  | 1.000         | Gagal Tolak $H_0$             |
| Kemoterapi & Tranfusi PRC ( $X_{4(4)}$ )     | 0.1046  | 0.5862        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Operasi ( $X_{4(5)}$ )                       | 0.2824  | 0.1356        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Tranfusi PRC ( $X_{4(6)}$ )                  | -0.0902 | 0.6375        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Stadium 4 ( $X_{5(1)}$ )                     | -0.0924 | 0.6398        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Stadium 3 ( $X_{5(2)}$ )                     | -0.2083 | 0.2788        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Stadium 2 ( $X_{5(3)}$ )                     | 0.2755  | 0.1513        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Usia Menikah Pertama ( $X_6$ )               | 0.1284  | 0.5352        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Usia Menstruasi Pertama ( $X_7$ )            | -0.1086 | 0.5491        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Kontrasepsi Hormonal ( $X_8$ )               | -0.1021 | 0.5865        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Lainnya (Diploma dan Sarjana) ( $X_{9(1)}$ ) | 0.0226  | 0.9073        | Gagal Tolak $H_0$             |
| SMA ( $X_{9(2)}$ )                           | 0.0903  | 0.6459        | Gagal Tolak $H_0$             |
| SMP ( $X_{9(3)}$ )                           | -0.1029 | 0.6107        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Siklus Menstruasi ( $X_{10}$ )               | 0.1582  | 0.4636        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Lama Menstruasi ( $X_{11}$ )                 | -0.0803 | 0.6701        | Gagal Tolak $H_0$             |
| Paritas ( $X_{12}$ )                         | 0.5505  | <b>0.0346</b> | <b>Tolak <math>H_0</math></b> |

**D. Pemodelan Regresi Cox Extended**

Variabel paritas yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* sehingga perlu diinteraksikan terhadap waktu. Interaksi dapat dilakukan dengan dua cara yaitu dengan fungsi waktu dan fungsi *heaviside*. Berikut merupakan estimasi parameter model *cox extended* jika fungsi waktu yang digunakan adalah berupa fungsi waktu  $\ln(T)$ .

**Tabel 11.** Estimasi Model *Cox Extended* dengan fungsi Waktu

| Variabel                  | Estimasi Parameter | $W^2$  | P-value        |
|---------------------------|--------------------|--------|----------------|
| Usia                      | 0.010              | 0.104  | 0.736          |
| Status Komplikasi         | 0.483              | 1.092  | 0.296          |
| Status Anemia             | 0.996              | 1.386  | 0.239          |
| Pengobatan Lainnya        | 3.903              | 17.31  | <b>0.00003</b> |
| Tranfusi PRC & Operasi    | 2.107              | 2.606  | 0.106          |
| Kemoterapi & Operasi      | -15.51             | 0.0001 | 0.999          |
| Kemoterapi & Tranfusi PRC | -1.122             | 0.758  | 0.383          |
| Operasi                   | 1.470              | 1.692  | 0.193          |
| Tranfusi PRC              | 1.169              | 1.809  | 0.178          |
| Stadium 4                 | 17.76              | 0.003  | 0.995          |
| Stadium 3                 | 17.75              | 0.003  | 0.995          |
| Stadium 2                 | 15.79              | 0.003  | 0.995          |
| Usia Menikah Pertama      | 0.038              | 0.401  | 0.528          |

**Tabel 11.** Estimasi Model *Cox Extended* dengan fungsi Waktu (Lanjutan)

| Variabel                      | Estimasi Parameter | W <sup>2</sup> | P-value |
|-------------------------------|--------------------|----------------|---------|
| Usia Menstruasi Pertama       | 0.014              | 0.005          | 0.941   |
| Kontrasepsi Hormonal          | -0.889             | 3.148          | 0.078   |
| Lainnya (Diploma dan Sarjana) | 1.972              | 1.463          | 0.226   |
| SMA                           | 1.054              | 3.015          | 0.083   |
| SMP                           | 0.908              | 1.157          | 0.281   |
| Siklus Menstruasi             | 0.159              | 0.619          | 0.432   |
| Lama Menstruasi               | -0.128             | 0.426          | 0.512   |
| Paritas                       | -0.803             | 3.128          | 0.076   |
| Paritas x ln(T)               | 0.181              | 2.971          | 0.083   |
| <b>Likelihood Ratio</b>       |                    | 74.63          | 1e-07   |

Berdasarkan pengujian estimasi parameter secara serentak terhadap model dengan menggunakan *likelihood ratio* didapatkan *p-value* sebesar 1e-07. Jika *p-value* kurang dari  $\alpha = 0.05$  maka diperoleh keputusan tolak  $H_0$  yang berarti minimal terdapat satu variabel dalam model yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.

Berdasarkan taraf signifikansi 5%, hasil perhitungan *p-value* <  $\alpha = 0.05$  diperoleh keputusan tolak  $H_0$ , dimana dari Tabel 11 yang mempunyai *p-value* <  $\alpha = 0.05$  adalah variabel pengobatan lainnya sebesar 0.00003. Artinya pasien kanker serviks yang tidak melakukan pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, atau kombinasi antara pengobatan tersebut berpengaruh secara signifikan dengan interaksi fungsi waktu terhadap model ketahanan hidup pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD dr. Soetomo pada tahun 2013 sampai 2016.

Pengujian estimasi parameter model *cox extended* menggunakan variabel yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks dengan interaksi fungsi waktu sebagai berikut.

**Tabel 12.** Estimasi Model *Cox Extended* Signifikan dengan fungsi Waktu

| Variabel                | Estimasi Parameter | W <sup>2</sup> | P-value |
|-------------------------|--------------------|----------------|---------|
| Pengobatan lainnya      | 3.004              | 22.66          | 1.94-06 |
| <b>Likelihood Ratio</b> |                    | 11.82          | 6e-04   |

Berikut ini model baru *cox extended* dari variabel yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks,

$$\hat{h}(t, x(t)) = \hat{h}_0(t) \exp(3.004 \text{ pengobatan lainnya})$$

Berdasarkan Tabel 12 variabel jenis pengobatan lainnya merupakan variabel yang signifikan memengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks, jika menggunakan  $\alpha = 0.05$ . Apabila ingin mengetahui seberapa besar variabel jenis pengobatan lainnya tersebut dapat mempengaruhi ketahanan hidup kanker serviks maka dapat dilihat dari nilai *hazard ratio* setiap variabel. Nilai *hazard ratio* dapat diketahui dengan permisalan waktu karena variabel paritas berubah-ubah dan bergantung pada waktu. Berikut ini nilai *hazard ratio* dari penderita kanker serviks pada waktu-waktu tertentu, dimana besar pengaruh variabel jenis pengobatan lainnya berupa pasien kanker serviks yang tidak melakukan pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut terhadap probabilitas ketahanan hidup pasien kanker serviks.

**Tabel 13.** Nilai *Hazard Ratio* Variabel Signifikan

| Variabel                 | <i>Hazard Ratio</i> |
|--------------------------|---------------------|
| Jenis Pengobatan lainnya | 20.16               |

Berdasarkan Tabel 13 memberikan informasi bahwa pasien kanker serviks yang tidak melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut memiliki probabilitas meninggal karena kanker serviks 20 kali lebih besar dibandingkan pasien kanker serviks yang melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut.

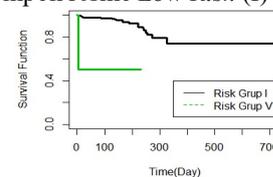
**E. Prognostik Indeks**

Terdapat cara untuk mendapatkan prognostik indeks tersebut yaitu dengan melihat pola *additive* dari *hazard ratio* setiap variabel yang signifikan.

**Tabel 14.** Nilai Prognostik Indeks

| Variabel                 | HR    | HR*10 | PI    | Risk grup |
|--------------------------|-------|-------|-------|-----------|
| Jenis Pengobatan lainnya | 20.16 | 201.6 | 201.6 | 5         |

Diperoleh informasi dari Tabel 14 *prognostik indeks* yang begitu tinggi nilainya memberikan arti bahwa perkiraan panyembuhan pasien dimasa datang mempunyai prognosis yang buruk terhadap ketahanan hidupnya. Dimana pasien kanker serviks yang tidak melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut akan sangat kecil kemungkinan prognosis akan membaik dibandingkan pasien kanker serviks yang melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut. Kelompok resiko terjadinya *event* atau meninggal sangat kecil (*Low Risk*) terjadi pada kelompok pasien yang melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut. Sedangkan kelompok resiko terjadinya *event* atau meninggal sangat tinggi (*High Risk*) terjadi pada kelompok pasien yang tidak melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut. Berikut ini kurva *survival* dari kelompok resiko *Low Risk* (I) dan *High Risk* (V).



**Gambar 13.** Plot Kaplan Meier *Risk Group I* dan *V*

**Tabel 15.** Uji Log-Rank

|                        | N     |
|------------------------|-------|
| <i>Risk Group I</i>    | 403   |
| <i>Risk Group V</i>    | 6     |
| <b>P-value Logrank</b> | 2e-11 |

Berdasarkan faktor jenis pengobatan menunjukkan bahwa pasien kanker serviks yang tidak melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut memiliki probabilitas bertahan hidup lebih kecil daripada pasien kanker serviks yang melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut. Hal ini telah sesuai dengan plot diatas dimana kelompok resiko V (*High Risk*) turun sangat cepat. Selanjutnya untuk mengetahui kebenaran dugaan secara statistik bahwa adanya perbedaan kurva *survival* antara pasien kanker serviks kelompok resiko V (*High Risk*) dengan pasien yang termasuk kelompok I (*Low Risk*) berdasarkan Gambar 13, maka perlu dilakukan uji Log-Rank sebagai berikut.

Berdasarkan Tabel 15 memberikan informasi bahwa sebanyak 403 pasien kanker serviks yang melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut mempunyai kondisi dimasa datang yang masih cukup baik sehingga kecil terjadinya resiko *event* atau meninggal. Sedangkan 6 pasien kanker serviks yang tidak melakukan jenis pengobatan kemoterapi, tranfusi PRC, operasi, dan kombinasi antar ketiga jenis pengobatan tersebut mempunyai perkiraan kondisi dimasa datang yang belum cukup membaik, hal ini mengindikasikan tingginya resiko *event* atau meninggal terjadi.

#### V. KESIMPULAN DAN SARAN

Berikut adalah kesimpulan yang didapat berdasarkan hasil analisis menggunakan data ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

1. Karakteristik data yang diperoleh, salah satunya memberikaan informasi bahwa data ketahanan hidup pasien kanker serviks di RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang dapat mencukupi kebutuhan analisis periode 2013-2016 berjumlah 409, masing-masing 382 pasien tersensor dan 27 pasien mengalami *event* atau meninggal.
  2. Kurva survival Kaplan-Meier dari ke-12 faktor yang diduga mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks menunjukkan bahwa probabilitas pasien kanker serviks mengalami *event* atau meninggal cenderung cukup baik yaitu diatas 60%. Dari hasil uji Log-rank diperoleh empat variabel yang memberikan keputusan Tolak  $H_0$  artinya terdapat perbedaan kuva survival antar kategorik masing-masing variabel. Empat variabel tersebut adalah status komplikasi, status anemia, jenis pengobatan, dan stadium.
  3. Hasil dari pengujian asumsi *proportional hazard* terdapat variabel yang tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* yaitu variabel paritas, sehingga metode yang digunakan untuk memodelkan ketahanan hidup pasien kanker serviks adalah metode regresi *cox extended*. Variabel yang signifikan berpengaruh terhadap model adalah jenis pengobatan lainnya.
  4. *Prognostik* yang diperoleh memberikan kesimpulan bahwa terbagi menjadi dua kelompok resiko yaitu kelompok I (*low risk*) dan kelompok V (*high risk*), dimana kelompok *lowrisk* terdapat pada 403 pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo periode 2013-2016 yang artinya resiko terjadinya *event* sangat rendah, hal ini menunjukkan perkiraan penyembuhan pasien dimasa datang kondisinya dapat membaik atau prognosis baik. Sedangkan kelompok *highrisk* berjumlah 6 pasien kanker serviks yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. Soetomo periode 2013-2016 yang artinya resiko terjadinya *event* sangat tinggi, hal ini menunjukkan prognosis yang buruk pada pasien atau perkiraan penyembuhan pasien dimasa datang akan sangat kecil kemungkinannya.
1. Pada penelitian selanjutnya, sebaiknya waktu penelitian diperpanjang sebab data pasien yang mengalami *event* atau meninggal sangat sedikit dibandingkan pasien dengan data tersensor. Waktu yang lebih panjang diharapkan dapat mewakili waktu survival dari pasien yang mengalami *event*.
  2. Melakukan diskusi secara lebih intens kepada pihak medis terkait kanker serviks untuk meminimalisir terjadinya kesalahan interpretasi terutama mengenai *hazard ratio* dan *prognostis* pasien berdasarkan model dari faktor-faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup pasien kanker serviks.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO, Cervix Cancer Screening, Lyon: IARCH Press, 2005.
- [2] Yayasan-Kanker-Indonesia, Jakarta: Race, 2013.
- [3] A. K. Dwivedi, S. N. Dwivedi, S. Deo and R. Shukla, "An Epidemiological Study on Delay in Treatment Initiation of Cancer Patients," *Health (1949-4998)*, p. 4, 2012.
- [4] D. Gayatri, Hubungan stadium dengan ketahanan hidup 5 tahun pasien kanker serviks di RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RSK Dharmais, Jakarta: FKMUI, 2002.
- [5] American-Cancer-Society, Cancer Facts in Medical Reseach., Atlanta: American Cancer Society, 2013.
- [6] Solimun, A. A. R. Fernandes and Nurjannah, Pemodelan Persamaan Struktural (SEM) Pendekatan Warp PLS, Malang: UB Press, 2017.
- [7] D. G. Kleinbaum and M. Klein, Survival Analysis: A Self Learning Text (Third ed.), London: Springer, 2012.
- [8] A. N. Afifah and S. W. Purnami, Regresi Cox Extended untuk Memodelkan Ketahanan Hidup Penderita Kanker Serviks di RSUD dr Soetomo Surabaya, Surabaya: Insitut Teknologi Sepuluh Nopember, 2016.
- [9] K. D. Inayati and S. W. Purnami, Analisis Survival Nonparametrik Pada Pasien Kanker Serviks di RSUD dr. Soetomo Surabaya Menggunakan Metode Kaplan Meier dan Uji Log Rank, Surabaya: Institut Teknologi Sepuluh Nopember, 2015.
- [10] R. M. Nugrahani, Analisis Faktor-Faktor yang Memengaruhi Hasil Pap Test Kanker Serviks dengan Mengguakan Metode Regresi Logistik Ordinal, Surabaya: Institut Teknologi Sepuluh Nopember, 2010.
- [11] R. Walpole, Intoduction to Statistics, New York: Macmillan Publishing Co. Inc, 1995.
- [12] Le and C. T., Applied Survival Analysis., New York: John Wiley and Sons. Inc, 1997.
- [13] Hosmer and Lemeshow, Applied Logistic Regression, USA: John Wiley & Sons, 2000.
- [14] Collett and D., Modelling Survival Data in Medical Research (2nd ed), London: Chapman and Hall, 2003.
- [15] V. Van Belle, K. Pelckmans, J. A. Suykens and S. Van Huffel, "Additive Survival Least Square Support Vector Machines," *Statistics in Medicine*, vol. 29, no. 2, pp. 296-308, 2010.
- [16] G. Soussi, N. B. Alaya, N. Chaouch and H. Racil, "Development and Validation of a Prognostic Index for Survival in Non-Small Cell Lung Cancer," *Issue Cancer Epidemiology*, pp. 111-118, 2018.

Sedangkan saran yang diberikan untuk penelitian selanjutnya antara lain sebagai berikut.